Antiinflamatorio no esteroideo (AINE) indolacético, analgésico no narcótico y antipirético. Presenta gran actividad antiinflamatoria, antitérmica y analgésica, esta última independiente de su acción antiinflamatoria ejercida a nivel central y periférico. Es uno de los AINE con mayor potencia inhibidora de la síntesis de prostaglandinas. Posee actividad antiagregante plaquetaria. Muy potente antiinflamatorio, pero su perfil de efectos adversos circunscribe su uso a estados inflamatorios graves y fiebres resistentes.

USO CLÍNICO

Oral:

Indicado en niños >14 años (**A**) en:

- Dolor de origen somático (musculoesquelético), dolor visceral (dismenorrea, cólico renal), dolor óseo metastásico.
- A dosis antiinflamatorias mantenidas se usa para el tratamiento sintomático de dolor, rigidez, inflamación y la fiebre en enfermedades reumáticas inflamatorias (artritis idiopática juvenil, artritis reumatoide, espondiloartropatía, artritis microcristalinas, etc.).
- La experiencia en pacientes <15 años es limitada por lo que su uso en esta población sería *off-label*.

Intravenoso:

- Tratamiento del cierre del conducto arterial en recién nacidos prematuros que persiste tras 48 horas de tratamiento médico habitual (**A**: autorizado en esa indicación para ese grupo de edad).
- Profilaxis del ductus arterioso persistente del prematuro (**E**: *off-label*).
- Prevención de hemorragia intraventricular (**E**: *off-label*).

Actualmente no se encuentra comercializado en nuestro país, aunque puede solicitarse a través de Medicamentos en Situaciones Especiales. El equivalente terapéutico en estas indicaciones es el ibuprofeno intravenoso.

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Tratamiento antiinflamatorio:

Usar la dosis eficaz más baja, vía oral o combinado oral-rectal:

- >2 años-14 años: 1-4 mg/kg día, repartidos en 2-4 dosis (máximo: 200 mg/día).
  Formulación *retard*: 75 mg/12-24 h.
- >14 años: 25-50 mg/dosis, 2-3 veces al día, o 75 mg *retard*/12-24 h (máximo: 200 mg/día).
- Rectal: 50-100 mg al acostarse para el dolor nocturno o rigidez matutina, sola o asociada a dosis orales diurnas.

Persistencia del conducto arterioso en recién nacidos:

Administración IV: dosis inicial de 0,2 mg/kg, seguida de 2 dosis según la edad posnatal (EPN):

- EPN <48 h al momento de la primera dosis: 0,1 mg/kg a intervalos de 12-24 h.
- EPN 2-7 días al momento de la primera dosis: 0,2 mg/kg a intervalos de 12-24 h.
- EPN >7 días al momento de la primera dosis: 0,25 mg/kg a intervalos de 12-24 h.

En general, el intervalo de dosificación depende de la diuresis tras la primera dosis:

- Si la diuresis >1 ml/kg/h, intervalos de 12 horas.
- Si la diuresis es de 0,6-1 ml/kg/h, intervalo de dosificación de 24 h.
- Si la diuresis <0,6 ml/kg/h, suspender tratamiento.

En caso de fracaso terapéutico o reapertura se podrá administrar un segundo ciclo de 3 dosis.

Profilaxis de ductus arterioso persistente:

Administrar una primera dosis de 0,1-0,2 mg/kg las primeras 12-24 h de vida, seguida de 2 dosis más a intervalos de 12-24 h.

Prevención de hemorragia intraventricular:

0,1 mg/kg en 3 dosis separadas por 24 h, comenzando en las primeras 6-12 h de vida.

Preparación y administración:

- Oral: con o sin alimentos.
- Parenteral
    - Preparación: no se recomienda una dilución adicional con soluciones de perfusión intravenosa; de hacerse, debe prepararse solo con 1 o 2 ml de cloruro sódico al 0,9% o con agua para inyección. En ambos casos, los disolventes serán estériles y sin conservantes. Si se usa 1 ml de disolvente, la concentración de indometacina en la solución será aproximadamente igual a 0,1 mg/0,1 ml; si se usan 2 ml de diluyente, la concentración de la solución será aproximadamente igual a 0,05 mg/0,1 ml. Toda porción no utilizada de la solución deberá desecharse, ya que el vial no contiene conservantes.
    - Administración: administrar IV durante 20-30 min para minimizar efecto de hipoperfusión renal, gastrointestinal y cerebral.

Es incompatible con sueros glucosados 7,5-10%, soluciones de pH <6 (precipita), aminoácidos, gluconato cálcico, cimetidina, dobutamina, dopamina, gentamicina tobramicina.

Nota: no administrar mediante bolo IV, infusión a través de catéter umbilical en vasos cercanos a la arteria mesentérica superior, porque puede causar vasoconstricción y comprometer el flujo sanguíneo intestinal. No administrar por vía intraarterial.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a la indometacina, cualquier componente de la fórmula, ácido acetilsalicílico y otros AINE (también si existe hipersensibilidad no mediada por IgE, ya que pueden existir reacciones cruzadas).

- Enfermedad intestinal inflamatoria activa. Vía rectal en proctitis o hemorroides.
- Enfermedad ulcerosa activa o hemorragia digestiva.
- Insuficiencia renal, hepática o cardiaca grave.
- Recién nacidos con infección no tratada, probada o sospechada.
- Recién nacidos con hemorragias, en especial aquellos con hemorragia intracraneal o hemorragia digestiva activa.
- Recién nacidos con insuficiencia cardiaca grave o con enfermedades cardiacas congénitas en quienes la permeabilidad del conducto arterial sea necesaria para un flujo pulmonar o sanguíneo sistémico satisfactorio (por ejemplo: atresia pulmonar, tetralogía grave de Fallot, coartación grave de la aorta).
- Recién nacidos con trombocitopenia o con defectos en la coagulación.
- Recién nacidos que padezcan o que se sospeche que padecen enterocolitis necrosante.

PRECAUCIONES

- Alteraciones de la coagulación, diátesis hemorrágica o bajo tratamiento con anticoagulante: puede inhibir de forma pasajera y reversible la agregación plaquetaria. En pacientes sanos se ha observado prolongación de tiempo de hemorragia dentro de los límites de normalidad. Monitorizar coagulación.
- Se han descrito hemorragias gastrointestinales o úlceras/perforaciones, en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas de aviso previo o antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves. Evitar el uso concomitante de otros agentes potencialmente gastroerosivos (esteroides, otros AINE o AAS). Instaurar profilaxis gastroprotectora en casos de:
    - Antecedentes de enfermedad ulcerosa, perforación o hemorragia.
    - Administración concomitante de corticoides.
    - Administración concomitante de anticoagulantes orales.
    - Aunque no existe acuerdo general, también si se asocia tratamiento antiagregante, en tratamientos prolongados, cirugía o enfermedad grave concurrente.
- El consumo de AINE se ha relacionado con el desarrollo de brotes de la enfermedad inflamatoria intestinal, por lo que su uso en estos pacientes debe ser restringido y siempre controlado.
- Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara, menor de 1 caso cada 10 000 pacientes, en asociación con la utilización de AINE. Existe un mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento; la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.
- En niños con artritis idiopática juvenil se han descrito casos de hepatitis fulminante; valorar periódicamente la función hepática. Indometacina puede causar una reducción importante de la diuresis (50% o más) con aumento concomitante del nitrógeno ureico y de la creatinina, y disminución de la tasa de filtración glomerular y del aclaramiento de creatinina. Estos efectos en la mayoría de los recién nacidos son transitorios y desaparecen al cesar la terapia. No obstante, puede precipitar una insuficiencia renal; esto es más frecuente en recién nacidos con otros problemas que puedan afectar de forma adversa a la función renal (por ejemplo: reducción del volumen extracelular por cualquier causa, insuficiencia cardiaca congestiva, sepsis, uso concomitante de fármacos nefrotóxicos, disfunción hepática). Cuando se produzca una reducción significativa del volumen de orina con el tratamiento, este debe interrumpirse

hasta que la diuresis se normalice. Indometacina administrada a recién nacidos prematuros puede inhibir la excreción de agua en mayor medida que la excreción de sodio; esto puede dar como resultado una hiponatremia. Es preciso controlar la función renal y los electrólitos en suero.
- En raras ocasiones se ha observado meningitis aséptica en pacientes tratados con AINE. La meningitis parece consecuencia de una reacción de hipersensibilidad, si bien no se ha encontrado alergia cruzada entre AINE. Ha sido más frecuente en pacientes con lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades del colágeno.
- La prematuridad se asocia en sí misma con un aumento en la incidencia de hemorragia intraventricular espontánea. Como la indometacina puede inhibir la agregación plaquetaria, es posible que aumenten las probabilidades de hemorragias intraventriculares. Los pacientes asmáticos son más propensos que otros pacientes a desarrollar reacciones de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros AINE.
- En tratamientos prolongados es aconsejable monitorización oftalmológica, de hemograma, función renal y hepática, bilirrubina y electrolitos.

EFECTOS SECUNDARIOS

No existen datos de frecuencia específicos en niños. Los efectos secundarios son en general similares a los adultos. Los efectos adversos de indometacina afectan principalmente al sistema nervioso central y al sistema gastrointestinal. Entre el 30% y el 60% de los pacientes experimenta algún tipo de efecto adverso. Las reacciones adversas más comunes son: cefalea (10-50%), mareo (3-9%) y alteraciones digestivas (20%).

- Digestivos: náuseas, vómitos, dolor epigástrico, dolor abdominal, anorexia, hemorragia gastrointestinal, úlceras, perforación; enterocolitis necrotizante. La administración rectal puede ocasionar prurito, malestar y sangrado anal. Ocasionalmente hepatotoxicidad grave (a veces fatal) en niños con artritis reumatoide juvenil. Elevación de las transaminasas.
- Sistema nervioso central: confusión, mareo, somnolencia, *tinnitus* e hipoacusia. Raros: bradipsiquia y síntomas psicopatológicos, meningoencefalitis inmunoalérgica.
- Dermatológicos: exantema.
- Cardiovasculares: hipertensión, edema.
- Endocrinos y metabólicos: hiperpotasemia, hiponatremia dilucional, hipoglucemia, acidosis y alcalosis.
- Hematológicos: anemia hemolítica, supresión de médula ósea, inhibición de la agregación plaquetaria, trombocitopenia.
- Oculares: opacificación corneal.
- Óticas: *tinnitus*.
- Renales: es el AINE que más inhibe las prostaglandinas renales y se asocia con más casos de fallo renal agudo. Raros: necrosis tubular aguda, nefritis tubulointersticial.
- Otros: reacciones de hipersensibilidad. Raros: erupción, prurito, urticaria, eritema multiforme, síndrome de Lyell, alopecia, fotosensibilización.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Indometacina puede aumentar los niveles séricos de la digoxina, metotrexato, litio y aminoglucósidos (con el uso IV en recién nacidos), y la nefrotoxicidad de la ciclosporina.

- Puede disminuir los efectos antihipertensivo y diurético de la furosemida y las tiazidas.
- Puede incrementar el potasio sérico con los diuréticos ahorradores.
- Puede disminuir los efectos antihipertensivos de los betabloqueantes, hidralazina, inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II.
- El ácido acetilsalicílico puede disminuir y el probenecid aumentar los niveles séricos de la indometacina.
- Otros irritantes gastrointestinales (corticoides, otros AINE) pueden aumentar sus efectos gastrointestinales adversos.
- Antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes orales y heparina: aumenta el riesgo de sangrado digestivo por gastropatía. Puede afectar al control de la coagulación. Monitorizar.

DATOS FARMACÉUTICOS

Presentación oral: almacenar a menos de 30 °C, no congelar. Se puede administrar con alimento, leche o antiácidos para disminuir sus efectos gastrointestinales adversos. El alimento puede disminuir su velocidad pero no su grado de absorción. Las cápsulas de liberación prolongada deben ingerirse completas.

Presentación IV: proteger de la luz. No es estable en solución alcalina. Reconstituir justo antes de administrarlo. Desechar cualquier porción no utilizada. Para la reconstitución no utilizar diluentes que contienen conservador. Precipita si se reconstituye en soluciones con pH <6 (el producto no está amortiguado).

Presentación genérica: no disponible en España.

Excipientes (evitar en caso de anafilaxia a dichos componentes). La información del excipiente no está siempre disponible. Consultar la etiqueta del producto específico.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), http://www.aemps.gob.es/cima, y en https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 26/10/2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html
- American Pharmacists Association (ed.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.ª edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
- Cassidy JT, Petty R, Laxer R, *et al*. Textbook of Pediatric Rheumatology. 6.ª edición. Filadelfia: Saunders-Elsevier; 2011.
- Guía de Prescripción Terapeútica AEMPS. Información de medicamentos autorizados en España. Barcelona: Pharma editores; 2006.
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2012. Disponible en: www.thomsonhc.com/home/dispatch

- Ruiz González MD, Gómez Guzmán E, Párraga Quiles MJ, *et al*. Ductus arterioso persistente. Protocolos de neonatología [monografía en Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2008 [consultado el 19/11/2012]. Disponible en: www.fucsalud.edu.co/sites/default/files/2017-01/DUCTUS%20ARTERIOSO%20PERSISTENTE.pdf
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2012 [consultado el 26/10/2020]. Disponible en: www.uptodate.com
- Villa LF (ed.). Medimecum, guía de terapia farmacológica. 16.ª edición. España: Adis; 2011.
- Young TE, Mangum BM. Neofax. 23.ª edición. Montvale, NJ: Thomson Reuters; 2010.

Fecha de actualización: octubre de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).